

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭57-153645

⑫ Int. Cl.³
A 61 F 1/00

識別記号

庁内整理番号
7033-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)9月22日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ 傷をふさいで直す材料及び該材料の製法

⑮ 特 願 昭57-22153

⑯ 出 願 昭57(1982)2月16日

優先権主張 ⑰ 1981年2月16日 ⑱ 西ドイツ
(DE) ⑲ P3105624.5

⑳ 発 明 者 エーベルハルト・ツィムメルマン
ドイツ連邦共和国ミュンスター
・アム・ブラーケン16

㉑ 発 明 者 ウルリツヒ・シーレ
ドイツ連邦共和国ミュンヘン・
シユウエーデンストラーセ68

㉒ 出 願 人 ホルモソーヒエミー・ミュンヘン・
ゲゼルシャフト・ミト・ベ
シユレンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国ミュンヘン45
フライジンゲル・ラントストラ
ーセ74

㉓ 代 理 人 弁理士 江崎光好 外1名

明 細 書

1 発明の名称 傷をふさいで直す材料及び該材料
の製法

2 特許請求の範囲

1 コラーゲンと血液凝固を生じさせる物質とを含有する傷をふさいで直す材料にして、基礎としてのコラーゲン担体に部分的又は全面的に、フィブリノーゲン成分とトロンビン成分との混合物が層をなしており、前記のフィブリノーゲン成分はフィブリノーゲン、オXII因子を含有するフィブリノーゲン又はそれらの混合物を含有し、前記のトロンビン成分はトロンビン、体液の存在下でトロンビンを放出する物質又はそれらの混合物を含有する(なお前記のフィブリノーゲン成分とトロンビン成分との混合物は普通の添加剤例えばカルシウムイオン、プロテアーゼ抑制剤、ヘパリン拮抗物質、線維芽細胞の増殖及び発育を促進する物質例えばフィブロネクチン並びに感染抑制薬を含有していることがあり得る)

ことを特徴とする材料。

2 コラーゲン担体がコラーゲンホームである、特許請求の範囲オ1項記載の材料。

3 0.05ないし20 mg/cm²の量のフィブリノーゲン粒子を含有する特許請求の範囲オ1項又はオ2項記載の材料。

4 0.5ないし5 mg/cm²の量のフィブリノーゲン粒子を含有する特許請求の範囲オ3項記載の材料。

5 トロンビン又はトロンビンを放出する粒子を1 cm²当り1 μgから5 mgの量含有する、特許請求の範囲オ1項からオ4項までのいずれかに記載の材料。

6 トロンビン又はトロンビンを放出する粒子を1 cm²当り50 μgから1 mgまでの量含有する、特許請求の範囲オ5項記載の材料。

7 基礎としてのコラーゲン担体に部分的又は全面的にフィブリノーゲン成分とトロンビン成分との混合物が層を成している、コラーゲンと凝血を生ぜしめる物質とを含有する傷を

ふさいで直す材料を製造する方法にして、コラーゲン担体に部分的又は全面的に、フィブリノーゲン成分とトロンビン成分との混合物を塗布することを特徴とする方法。

(ただし、前記のフィブリノーゲン成分は、フィブリノーゲン、オXII因子を含有するフィブリノーゲン又はそれらの混合物を含有し；前記のトロンビン成分は、トロンビン、体液の存在下でトロンビンを放出する物質又はそれらの混合物を含有する。又、前記のフィブリノーゲン成分とトロンビン成分との混合物は、普通の添加剤例えばカルシウムイオン、プロテアーゼ抑制剤、ヘパリン拮抗物質、線維芽細胞の増殖及び発育を促進する物質例えばフィブロネクチン並びに感染抑制薬を含有していることがあり得る。)

8. フィブリノーゲン成分とトロンビン成分とを別々に又は一緒に、少なくとも主に有機溶剤から成る媒質に懸濁させ、やむを得ぬ場合は混合し、コラーゲン担体の一つの表面又は

局所の止血及び組織の接着を血液凝固因子例えばフィブリノーゲン、トロンビン及びオXII血液凝固因子により達成することも既に知られている。

心臓外科医術における止血のためのフィブリノーゲンとコラーゲンとの組合わせも既にウィーン・メド・グシュル(Wien, med. Wschr.) 7、86~89(1976)に記載されている。もちろん、適用には時間と材料が浪費される：人間のフィブリノーゲンの凍結乾燥物を37℃にあたため、コラーゲンフリース上に載せてそこで、トロンビンの水溶液とオXII因子の水溶液とを追加して凝固させ、次に、そのようにして生じたフィブリンで被覆された面をもつコラーゲンを出血している個所に押しつける。しかし、好機に傷の上へ移すことが困難である。付着物を余り早く移すと、凝固因子が望ましくない領域内へ例えば血管内へ流れ去り、付着物を余り遅く移すと、十分な癒着がもはや起らない。手術の際に予期せずにかかる出血に反応し得るよう

両方の表面に塗り、次に溶剤を蒸発させる、特許請求の範囲オ7項記載の方法。

9. 懸濁液を噴霧する特許請求の範囲オ8項記載の方法。

10. フィブリノーゲン成分とトロンビン成分とを固体の形で、(I)主に有機溶剤から成る媒質で又は(II)少量の水で前もつてぬらしたコラーゲン担体の上へ載せる、特許請求の範囲オ7項記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、コラーゲン担体、フィブリノーゲン成分及びトロンビン成分から成る傷をふさいで直す材料並びに該材料の製造方法に関する。

結合組織の主要な蛋白質であるコラーゲンを傷の治療に使用することは既に知られている。コラーゲンは例えば獣皮及び膜から物理的及び化学的方法によつて分離及び改良してコラーゲン板、-フリース(vlies)又は-ホーム(schaum)として傷に適用することができる(ドイツ特許出願公告オ1617780号明細書)。

に常に十分に多量の、フィブリンに浸したコラーゲンが用意されていなければならない；その際このコラーゲンはしばしば、使用されず且つ捨てられなければならない。

オXII血液凝固因子とトロンビンとが固着しているドイツ特許出願公開オ2914822号に記載されている傷を治療するための材料もこの問題を解決しない、なぜなら血液凝固のために同様に必要なフィブリノーゲンが該材料に含まれていないので該材料は例えば消耗凝固病(Verbrauchskoagulopathie)に適さないからである。

ところで驚くべきことに、血液凝固に必要な全成分を同時に含んでいるが該成分は使用の場合に初めて反応するのでかなり長い間直ちに使用しうる状態で貯蔵することのできるような材料を見いだすことができた。それは、血液凝固に必要な因子がコラーゲン担体上に、少なくとも主に有機溶剤から成る媒質の存在下で載せられる場合に可能であり、その場合には該成分は

驚くべきことに、フィブリンの生成がまだ又は少なくとも言うに値するほど始まっていなくても、コラーゲン担体上によく付着している。

それ故本発明は、コラーゲンと血液凝固を生じさせる物質とを含有する傷をふさいで直す材料にして、基礎としてのコラーゲン担体に部分的又は全面的に、フィブリノーゲン成分とトロンビン成分との混合物が層をなしており、前記のフィブリノーゲン成分はフィブリノーゲン、オキザリ因子を含有するフィブリノーゲン又はそれらの混合物を含有し、前記のトロンビン成分はトロンビン、体液の存在下でトロンビンを放出する物質又はそれらの混合物を含有する（なお前記のフィブリノーゲン成分とトロンビン成分との混合物は普通の添加剤例えばカルシウムイオン、プロテアーゼ抑制剤、ヘパリン拮抗物質、繊維芽細胞（Fibroblasten）の分芽及び発育を促進する物質例えばフィブロネクチン並びに感染抑制剤を含有していることがあり得る）ことを特徴とする材料に関する。

る。フィブリノーゲンは、結晶の形もしくは無定形の形で又は凍結乾燥物（Lyophilisat）として使用することができる。

トロンビン成分は動物もしくは人間から出たものであることができ、 $1 \mu\text{g}$ ないし 5 mg/cm^2 の量で使用するのが合目的であり、 $50 \mu\text{g}$ ないし 1 mg/cm^2 の範囲が好ましい。トロンビンを放出する因子のコンビネーションを使用することもできる。そのような因子は例えばプロトロンビン及びオキザリ因子である。

凝固因子のほかに、血液凝固過程及び創傷治癒に影響を与える普通の物質をコラーゲン担体に載せることができる。特に好ましいのは、プロテアーゼ抑制剤例えばアプロチニン（ 1 ないし 1000 U/cm^2 ）並びにヘパリン拮抗物質例えばプロタミン塩化物（ 0.01 ないし 5 mg/cm^2 ）又は繊維芽細胞の分芽及び発育を促進すると同時に創傷治癒を促進する因子例えばフィブロネクチンを、コラーゲンに載せることである。全く同様にカルシウムイオンを、例えば塩化カル

本発明による材料の製造には、種々の型のコラーゲン例えば天然コラーゲン又は化学的に変性したコラーゲン例えば横に架橋したコラーゲン、エステル化したコラーゲンまたはアミノ基の変性されているコラーゲンを使用することができる。

コラーゲン担体はフォーム（Schaum）、フリースの形で又はフィルムで使用する事ができ、コラーゲンフォームが特に好ましい。

フィブリノーゲン成分として使用することのできるものは、動物もしくは人間のフィブリノーゲンであり、 0.05 ないし 20 mg/cm^2 の量が合目的であり、 0.5 ないし 5 mg/cm^2 の範囲が特に好ましい。フィブリノーゲンは、非常に精製されていること、少量のオキザリ因子を含有すること又はオキザリ因子を富化された状態で含有することがあり得る。普通は、オキザリ因子を 0.5 ないし 20 U/cm^2 含有する、殊に 1 ないし 10 U/cm^2 含有するフィブリノーゲンを使用する、オキザリ因子を単独で添加することでもでき

シウムで、 $2 \cdot 10^{-2}$ モルないし $2 \cdot 10^{-1}$ モル/cm² の量で一緒に使用することができる。

本発明による剤は、感染抑制剤例えば殺菌剤（Bakteriside）を含有していることもあり得る。

本発明による剤の層のある側を明らかにするために、載せられるべき物質に、適当な染料例えばヘミンを混合することもできる。

本発明の主目的は、フィブリノーゲン粒子とトロンビン—又はトロンビン放出性—粒子とをコラーゲン担体上に、それらが互に反応し合わないよう同時に存在させることである。これは、結晶の、凍結乾燥物の又は無定形の形のフィブリノーゲン—及びトロンビン—もしくはトロンビン放出性—粒子に有機溶剤を加え、次に例えば高回転のミキサーで、大きな結晶を場合により粉碎しながら、懸濁液にすることによつて達成することができる。これは、両方の凝固因子のために別々に又はたつた一つの工程で行うことができる。残りの、凝固と傷の治癒とに影響を与える因子、イオン又は薬剤も既に溶剤

中に一緒に懸濁もしくは溶解されていることがあり得る。それに従って懸濁液はコラーゲン担体に部分的又は全面的に、塗ること、スプレーすること又は浸すことによつて載せられそして溶剤が、室温で若しくは冷却しながら、常圧で若しくは減圧にして、蒸発せしめられる。フィブリノーゲン-及びトロンプン-粒子は、コラーゲンの表面にくつついている。

凝固因子の懸濁には、多数の有機溶剤を使用することができる。該溶剤は、少量の水を含んでいることができるが、十分に揮発性であるべきであり且つ凝固因子を非活性化すべきでない。そのような溶剤もしくは懸濁化剤は例えば低級の直鎖の又は枝分れした C_1 ないし C_6 のアルコール、特に n -プロパノール、イソプロパノール、 n -ブタノール、イソブタノール及びエタノール、ケトン例えばアセトン又はメチルエチルケトン、脂肪族もしくは環式脂肪族エーテル例えば、ジメチル-もしくはジエチル-エーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン、エステル

の傷の閉鎖に有利である、なぜならそのようにすると癒着が癒着されるべき傷にだけ行われる一方、内部の傷と向合つた組織との癒着が阻止されるからである。これに反して本発明による材料を空所の閉鎖と癒合に使用する場合には、相応するように形づくつた一個のコラーゲンホームを、全面的に層が作られるように凝固因子の懸濁液に浸すことができる。

水に基づいたフィブリン接着剤とコラーゲンとの今までに知られている組合わせと比較して本発明による剤は著しい利益を提供する：

フィブリノーゲン成分とトロンプン成分とは、有機溶剤の助けをかりて、即ち過度に水の存在しない状態でコラーゲン担体に載せられたので、漿液性の液体又は血液が加わると、先ず溶解しそしてフィブリンを生じる。従つてフィブリンの生成は丁度好機に適當な場所で行われる。コラーゲン担体が非常に少量の水でぬらされそして次に固体のフィブリノーゲン-及びトロンプン-粒子が加えられるあの場合にも、著しいフ

例えば酢酸エチル、ニトリル例えばアセトニトリル或いは脂肪族ヘロゲン化炭化水素例えば四塩化炭素、塩化メチレン又はクロロホルムである。

本発明による材料を製造するその他の可能性は、コラーゲン担体を懸濁化に適した溶剤（これは少量の水を含んでいることがあり得る）でぬらすことそしてフィブリノーゲン-及びトロンプン成分並びに補助材料を同時に又は順々に固体の形で一緒に、ぬらしたコラーゲン層の上へ載せることそして溶剤を蒸発させることにある。この場合も粒子はしつかりと表面にくつついている。

この方法の変形として、フィブリノーゲン-及びトロンプン-粒子をコラーゲン担体の表面に固定させるために丁度足りる非常に少量の水でコラーゲン担体をぬらすことができる。

コラーゲン担体に層をつくることは部分的又は全面的に行うことができる。後に傷の方へ向けられる側は部分的に層をつくることは、手術

フィブリンの生成は起らない、なぜなら水はコラーゲン担体と凝固因子の個々の粒子との間の結合剤としてだけ役だつからである。

本発明による材料の取扱は非常に簡単である。それは、乾燥状態で使用することができるので、手術-手袋及び-道具に粘着せずそして有利な変形可能な態をもつ。先ず貼りふさぐことが傷の上で行われる。フィブリンはコラーゲン担体でだけ生じるので、異形の、従つて人間に由来しない凝固因子も使用され得る。これは、ビールス-肝炎の伝染の危険を排除することができるという特別の利益をもたらす。

本発明による材料の貯蔵も簡単である。それは、例えば一板のフィルムの中へよう接して入れることによつて、湿気を排除して冷蔵庫の温度又は室温で無菌的に保存される。

この剤は、あらゆる種類の傷の治療と傷の癒合に適する。それは特に内部及び外部の傷をふさいで癒着させること、手術の縫合を確実にする、平たい傷又は傷の空所を直すことに適

する。それは例えば抜歯、耳科学の領域での手術又は骨折の後の、手術でもしくは外傷で生じた大きな又は小さな骨のくぼみ(これの内部の出血を止めることはしばしば非常にむずかしい)にも特に適する。

例 1

(牛の)オキニ因子を含有するフィブリノーゲン10000mg、(牛の)トロンビン25mg、 $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 5mg、アプロチニン(Aprotinin)250000単位及び(例えば塩化物の形の)プロタミン10mgに、細長い丈の高い容器で、冷却しながら、上記物質が液体でおおわれるような量の冷却したエタノールを加える。次に30秒間ウルトラターラックス-装置で均質化する。この懸濁液を噴霧器で500cm²のコラーゲンホーム(Kollagenschaum)に載せる。エタノールを蒸発させる。粒子は、コラーゲンホームの表面にくつついている。

例 2

(牛の)オキニ因子を含有するフィブリノーゲン

で均質化する。この懸濁液を噴霧器で500cm²のコラーゲンフリース(Kollagenvlies)に載せる。四塩化炭素を蒸発させる。フィブリノーゲン、トロンビン及びプロタミンクロリドの粒子はコラーゲンフリースの表面にくつついている。

例 4

500cm²のコラーゲンホームに、表面が丁度ぬれるまで酢酸エチルをスプレーする。次に固体の形で粉砕した次の物質の混合物を一様に散布する：

(牛の)オキニ因子を含有するフィブリノーゲン10000mg、(牛の)トロンビン25mg、 $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 5mg、アプロチニン250000単位及び(塩化物の)プロタミン10mg。

酢酸エチルを蒸発させる。粒子はコラーゲンホームの表面にくつついている。

例 5

人間のオキニ因子を含有するフィブリノーゲン10000mg、人間のトロンビン30mg+(塩化

ン10000mgに、細長い丈の高い容器で、該物質が液体でおおわれるような量のn-プロパノールを加える。次に60秒間ウルトラターラックス-装置で均質化する。(牛の)トロンビン50mgに、細長い丈の高い容器で、該物質が液体でおおわれるような量のn-プロパノールを加える。次に10秒間ウルトラターラックス-装置で均質化する。

両方の懸濁液を合わせ、噴霧器で500cm²のコラーゲンフィルムに載せる。n-プロパノールをバキュームで蒸発させる。フィブリノーゲン粒子とトロンビン粒子はコラーゲンの表面にくつついている。

例 3

(牛の)オキニ因子を含有するフィブリノーゲン15000mg、(牛の)トロンビン50mg及び(塩化物の)プロタミン10mgに、細長い丈の高い容器で冷却しながら、上記物質が液体でおおわれるような量の冷却した四塩化炭素を加える。次に30秒間ウルトラターラックス-装

置の)プロタミン10mgに、細長い丈の高い容器で冷却しながら、上記物質が液体でおおわれるような量の0ないし4℃のn-プロパノールを加える。この懸濁液を噴霧器で500cm²のコラーゲンホームに載せる。n-プロパノールをバキュームで蒸発させる。粒子はコラーゲンホームの表面にくつついている。

例 6

(牛の)オキニ因子を含有するフィブリノーゲン5000mg、(牛の)トロンビン25mg、(塩化物の)プロタミン10mgに、細長い丈の高い容器で冷却しながら、上記物質が液体で丁度おおわれるような量の0ないし4℃のエタノールを加える。次に30秒間均質化する。この懸濁液の中へ、円錐形に切った抜歯の傷に詰め込むのに適するコラーゲンホームの切片を浸す。エーテルを蒸発させる。粒子はコラーゲンの表面にくつついている。

例 7

(牛の)フィブリノーゲン5000mg、(牛の)

トロンピン25mg、オキシ因子1000単位及び
 (塩化物の)プロタミン5mgに、冷却しながら、
 上記物質が液体でかきわれるような量のアセト
 ニトリルを加える。均質化後、この懸濁液を薄
 膜液布機の種類の、変化する出口のスリットが
 ある容器の中へ入れ、一様に500cm²のコラー
 ゲンホームに載せ、溶剤を蒸発させる。載せた
 粒子は、表面にくつついている。

例 8

500cm²のコラーゲンホームに噴霧器で水を、
 1mgの水が1cm²上に載るようにスプレーする。
 この水はすぐにコラーゲンホームの表面により
 吸収されるが、コラーゲンのマクロ組織は変え
 られない。今や粘着性のこの表面に、牛のフィ
 ブリノーゲン500mg、(牛の)トロンピン
 20mg、アプロチニン200000U/cm²及び
 (塩化物の)プロタミン5mgを微粒子の状態で
 載せる。外気にさらして短時間貯蔵すると、コ
 ラーゲンの表面は粘着性の稠度を失う。載せた
 粒子は表面にくつついている。